

1) JP 62-194861 A

Abridged Translation

<Page 2 (362), upper-right column, lines 6-11>

That is, the present invention provides a method of stabilizing a drug solution filled up in plastic containers comprising a screw type cap and a body, which are most generally used. Further the present invention provides a packaging material for liquid pharmaceuticals made by filling up plastic containers made of the specific materials with a drug solution.

⑫ 公開特許公報 (A) 昭62-194861

⑬ Int. Cl.

A 61 J 1/00
B 65 D 81/20

識別記号

府内整理番号
7132-4C
F-2119-3E

⑭ 公開 昭和62年(1987)8月27日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全4頁)

⑮ 発明の名称 液状医薬品包装体

⑯ 特願 昭61-36880

⑰ 出願 昭61(1986)2月20日

⑱ 発明者	新田 博夫	宝塚市川面5丁目4番7号 元勢ビル
⑲ 発明者	辻野 由香	大阪市平野区長吉長原2丁目3番13号
⑳ 発明者	吉田 昭義	奈良市四条大路1-11-10
㉑ 発明者	平山 雅美	奈良市右京4-30-7
㉒ 出願人	ロート製薬株式会社	大阪市生野区巽西1丁目8番1号
㉓ 代理人	弁理士 青山 茂	外1名

明細書

1. 発明の名称

液状医薬品包装体

2. 特許請求の範囲

- (1) 非遮気性のプラスチック容器に薬液および不活性ガスを充填してなる液状医薬品包装体。
- (2) 非遮気性のプラスチック容器がポリエチレンテレフタレート系およびポリアリレート系から選ばれる材質のものである第(1)項に記載の包装体。

(3) 薬液がグアイアズレンスルホン酸ナトリウム水溶液であり、不活性ガスが窒素である第(2)項に記載の包装体。

(4) 非遮気性のプラスチック容器を不活性ガスで洗浄した後、すみやかに薬液充填閉塞を行なうか、あるいは薬液充填後容器内の気相部分を不活性ガスで置換して閉塞することからなる、プラスチック容器内の薬液を安定化する方法。

(5) 非遮気性のプラスチック容器がポリエチレンテレフタレート系およびポリアリレート系から

選ばれる材質のものである第(4)項に記載の方法。

(6) 薬液がグアイアズレンスルホン酸ナトリウム水溶液であり、不活性ガスが窒素である第(4)項に記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、プラスチック容器に充填された液状医薬品の安定化法に関する。更に本発明は、この様な安定化法に基づいて製造された液状医薬品包装体に関する。

発明の背景

液状で使用される一般用医薬品、例えば点眼薬、点鼻薬、含嗽薬などは、比較的小型のプラスチック容器に入れて市販されていることが多い。これは、プラスチック容器はガラス容器に比べて破損の危険が少なく、かつ、その弾力性が使用目的に照して極めて便利であるためである。

一方、液状医薬品は安定性が悪く(本明細書において「安定性」とは、化学的安定性を意味する)、従って種々の安定化法が試みられている。その対策の一つは、医薬品溶液(以下、薬液という)をガ

ラスアンプルに入れ、窒素充填後直ちにアンプルの口を溶融密封して薬液を空気と接触させないこことである。この様な方法により、薬液の種類によつては不安定な薬液を長期間安定に保つことができる。

発明が解決しようとする問題点

上記の窒素充填法は、薬液の安定化に極めて有効であるが、この方法は、プラスチック容器を使用した場合には、適用することができないと一般に考えられて來た。それは、プラスチック容器は通常本体およびそれに付属しているノズルとネジ式キャップで構成されているので、両者の嵌合部から短期間に窒素ガスが漏出してしまうと予想されること、およびプラスチック材料は一般に通気性がよく、長期間窒素ガスを封じ込めておくことは到底不可能と考えられていたためである。

問題点を解決するための手段

本発明者らは、ネジ式キャップで閉塞されているプラスチック容器であっても、その嵌合部に於けるガスの漏出は意外にも無視し得る程度のもの

では、不活性ガスとは薬液中の成分と望ましくない相互作用を起こさない常温でガス状の物質である、と定義する。

液状医薬品包装体とは、市販の点眼薬、点鼻薬などに見られる様に、活性成分および要すれば添加されることもある補助薬を適当な溶媒に溶解または懸濁して得た液体の一定量を適当な容器に充填し、長期の保存および/または比較的長期に渡る分割投与に便ならしめた医薬剤の一型体であつて、液状医薬品と容器の一体化したものという。

詳細な発明の開示

以下に、例えば点眼薬として使用されるグアイアズレンスルホン酸ナトリウム水溶液を例にとつて、本発明を詳細に説明する。

グガイアズレンスルホン酸及びその塩類は抗炎症作用、抗アレルギー作用及び上皮再生肉芽形成促進等の広範囲な作用をもつ薬物であり、古くより胃腸薬、咳嗽剤、点鼻薬、点眼薬等の医薬品に用いられてきた有用な薬物である。

グガイアズレンスルホン酸ナトリウム(以下G

であり、従つてポリエチレンテレフタレート系およびポリアリレート系から選ばれる非通気性材質のプラスチック容器を使用した場合には、窒素などの不活性ガス充填による薬液の安定化を十分達成し得ることを見い出し本発明を完成した。

即ち本発明は、最も一般的に用いられるネジ式キャップと本体からなるプラスチック容器に充填された薬液の安定化法を提供するものであり、更に本発明は、特定の材質からなるプラスチック容器に薬液および不活性ガスを充填してなる液状医薬品包装体を提供するものである。

本発明に於いて使用し得るプラスチック容器は上記のものに限定される訳ではなく、これらと同程度あるいはそれ以下の通気性を有するものであればよい。本明細書に於いては、この様な通気性の劣るものを非通気性のプラスチック容器と呼称する。

不活性ガスとしては、一般に窒素が最も使用に便利であるが、薬液に悪影響を及ぼさないその他のガスも使用することができる。本明細書に於い

ASと略す)の水溶液からなる点眼薬および点鼻薬は、その安定性が極めて悪く、光や熱によって容易に分解する。GASを含有する市販品(点眼薬)について安定性を評価した結果を第1表に示すが、室温で3年間保存した市販品でGASの残存率が90%以上を示す製剤はない。

表1 GAS配合点眼剤の安定性

(残存率%)

条件	60°			室温		
	10日	20日	30日	1年	2年	3年
A	87	71	60	84	70	59
B	85	74	65	87	75	65
C	89	76	67	87	76	67

GASの水溶液中の分解は、主として酸化及び脱スルホン化によって起こるが、その分解を左右する因子としては、液中の水素イオン濃度(pH)と溶存酸素が考えられる。一般にGASはアルカリ側で安定であるが、GAS水溶液を医薬品として許容し得るpH上限8.5に保持しても、光や熱

に対し長期にわたってその安定性を保つ事は出来ない。

また、従来よりGASの安定化にあたっては、高分子化合物の添加(特開昭57-108012)やGASとの複合体形成(特開昭56-30927、特開昭51-125713)等が試みられておりが、いずれも長期にわたってその安定性を保ち得る方法ではない。

本発明者らは、GASの水溶液中での分解には溶存酸素が主要な役割を果たしていることを見出しつつ、以下に述べる方法でその溶存率を低下させることにより、実用に耐える安定化を図ることに成功した。ここで実用に耐えるとは、通常の医薬品あるいは医薬部外品の市場流通下での使用期限である3年、あるいはそれ以上、有効成分の含量を90%以上に保持する事を意味する。

本発明者らは、GAS水溶液の安定性に及ぼす溶存酸素の影響をみると、あらかじめ種々の濃度の溶存酸素を含むGAS水溶液を下記の処方で調製し、その安定性を評価した。結果を表2に示す。

その効果を期待出来る事が判明した。さらに、空气中と液中とでは、その酸素濃度比が非常に大きい事から、GAS水溶液を充填した包装容器中の空気層の酸素濃度のみを低下させる事で、十分GAS水溶液の安定化を保持出来るのではないかと予想された。

本発明者らは、点眼剤等の生産工程において、ポリエチレンテレフタレート(PET)系およびポリアリレート系の材質からなるプラスチック容器を使用し、本体に薬液を充填する前に行なう空気洗浄の最終工程を除菌フィルターを通した無菌の窒素ガスで行ない、次いで薬液充填、キャップ閉鎖を一連の流れとして行なう事により、GAS水溶液を長期に渡って十分安定に保つ事ができた。

本発明に於いては、窒素洗浄の代わりに、薬液充填後に容器内の気相部分を窒素で置換し、次いでキャップで閉塞するという方法でも十分目的を達することができる。

以下に実施例を挙げ、同一形状で材質が異なる容器を用いた場合のGAS水溶液の安定性評価の

処方1

グアイアズレンスルホン酸ナトリウム	0.010%
ホウ酸	0.500
ホウ砂	0.067
NaCl	0.390
KCl	0.080
滅菌精製水	適量

pH 7.6

表2 各種溶存酸素濃度のGAS水溶液の安定性

条件 溶存酸素濃度	保存温度95°C、アンプル中				
	0日	1日	3日	7日	11日
1 ppm	100	99	98	96	95
2 ppm	100	98	97	96	92
4 ppm	100	99	95	94	91
6 ppm	100	99	97	94	90
9 ppm (20°C、飽和溶液)	100	90	71	45	29

表2に示す様に、GAS水溶液の安定性を向上させるには、わずかな溶存酸素量の減少でも十分

結果を示す。

実施例1

形状が同一(容量1.3ml)であり、材質がポリエチレンテレフタレート(PET)、ポリアリレート(PA)、ポリカーボネート(PC)、ポリプロピレン(PP)およびポリエチレン(PE)からなる容器を毎分2.4lの窒素で10秒間無菌洗浄し、下記に示す処方2のGAS水溶液7mlを無菌充填、無菌閉塞した。一方、窒素洗浄の代わりに従来の空気洗浄を行い、同様の工程を経た包装体試料を対照として作成した。

以上の試料について、50°CにおけるGASの安定性を評価した結果を表3に示す。

処方2

グアイアズレンスルホン酸ナトリウム	0.02
ホウ酸	1.20
ホウ砂	0.30
HCO-60①	0.10
塩化ベンザルコニウム	0.01
滅菌精製水	適量

pH 7.6

表3 容器材質の違いによるGASの安定性の差

50℃における残存率(%)

経日数	空気洗浄				N ₂ 洗浄			
	0日	10日	20日	30日	0日	10日	20日	30日
PET	100%	98%	91%	85%	100%	100%	98%	95%
PA	100	95	90	85	100	98	95	94
PC	100	95	89	84	100	98	92	88
PP	100	95	90	85	100	97	92	88
PE	100	95	89	84	100	96	88	84

表3に示される様に、ポリエチレンテレフタレート(PET)系およびポリアセテート(PE)系の容器を使用した場合には、窒素充填の効果を長期間保持することができる。

次に、充填液量の違い、換算すれば容器内の窒素充填量の違いがGAS水溶液の安定性にどの程度影響するかを検討した。結果を以下の実施例2に示す。

実施例2

実施例1と同様にして、13ml PET製容器を

上保証出来るか、あるいは、保証出来ず使用期限付の商品として医薬品の記載義務を必要とするものになるかの分岐点であり、そういった観点からこの差は経済上からも極めて大きいものである。

以上はGAS水溶液の熱に対する安定性について検討したものであるが、本発明者らは更に、窒素充填と適切な容器材質を組み合わせた場合の、光分解に対する安定性を調べた。その結果を以下の実施例3に示す。

実施例3

13ml PET製容器を窒素洗浄あるいは空気洗浄し、実施例1と同様の方法で作成した包装体試料を、温度25℃、湿度75%の雰囲気下、蛍光灯下(5000 lux)で放置し、GAS水溶液の安定性を評価した。その結果を表5に示す。なお、GAS水溶液は処方2を用い、充填液量は7mlとした。

窒素洗浄し、処方2のGAS水溶液を6ml、8ml、10ml及び12mlづつ瓶詰め充填した後無菌閉塞する。対照として、空気洗浄した上記容器に6ml及び12mlのGAS水溶液を充填したもの用いた。これらの包装体試料について、50℃に於けるGAS水溶液の安定性を評価した結果を表4に示す。

表4 薬液の充填量とGASの安定性(PET容器:容量13ml)

50℃におけるGASの残存率(%)

充填量(ml)	空気洗浄				N ₂ 洗浄			
	0日	10日	20日	30日	0日	10日	20日	30日
6	100%	96%	91%	88%	100%	100%	98%	96%
8						100	100	98
10						100	100	97
12	100	94	90	86	100	100	95	94

充填量が12ml以下であれば、長期に亘って安定化し得る事がわかる。尚、窒素充填と空気充填の場合のGAS残存率が50℃、30日に於いてそれぞれ94%、86%であり、この差は小さい様に思えるが、この差が、実質上製品を安定に3年以

表5 光照射下におけるGAS水溶液の安定性

25℃、75%、蛍光灯下(5000 lux)

放置時間	0hr	48hr	68hr	92hr
	空気洗浄	100	94	87
N ₂ 洗浄	100	99	95	90

表5に示される様に、窒素充填した場合のGAS水溶液は、光に対する安定性も十分高められており、たとえば容器の閉塞および包装などの製造過程、あるいはそれ以後の流通過程で被曝すると予測される光に対し、十分な安定性を持つことができる。

以上、グアイアズレンスルホン酸ナトリウム水溶液を例にとって説明したが、本発明はあらゆる液状医薬品に適用し得るものであることは容易に理解されよう。しかしながら、本発明を適用するのに特に好適な医薬品として、ビタミンA並びにそのエステル、ビタミンC、ビタミンB₁およびグルタチオンなどを挙げることができる。